

Artigo Original

Avaliação da função endotelial pela reatividade braquial em pacientes com cardiopatia isquêmica documentada, antes e após a utilização de suplementos vitamínicos

Evaluation of endothelial function by brachial reactivity in patients with documented ischemic heart disease, before and after using vitamin supplements

Cláudio Domênico Sahione SCHETTINO ⁽¹⁾, Ronir RAGGIO ⁽²⁾, Flávia Cristina Carvalho de DEUS ⁽³⁾, Luciano BELÉM ⁽⁴⁾, Aristarco Gonçalves SIQUEIRA FILHO ⁽⁵⁾

RESUMO

Introdução: Várias drogas e substâncias vêm sendo testadas visando melhorar a função endotelial, porém a utilização de suplementos vitamínicos em pacientes portadores de doença aterosclerótica coronária ainda é controversa. **Método:** Para avaliar a resposta da função endotelial antes e após a utilização de suplementos vitamínicos (vitaminas C, E, e C+E) foi utilizada a técnica da reatividade braquial em 21 pacientes com doença aterosclerótica coronariana documentada pela cinecoronariografia. Foram comparados os percentuais de dilatação da artéria braquial antes e após a utilização dos suplementos vitamínicos. **Resultados:** Após a utilização da vitamina E, o percentual de dilatação da artéria elevou-se de 8,24% para 9,48% (variação de 1,23%); após a utilização da vitamina C, o percentual de dilatação elevou-se de 8,24% para 10,29% (variação de 2,05%) e após a utilização de vitamina E associada a vitamina C, o percentual de dilatação elevou-se de 8,24% para 10,81 % (variação de 2,57%). **Conclusão:** A vitamina C administrada na forma isolada ou em associação com a vitamina E, promoveu melhora da função endotelial avaliada pela técnica da reatividade braquial pelo ultra-som.

Descritores: Endotélio Vascular; Artéria Braquial; Ultra-som.

SUMMARY

Background: Many drugs and substances have been tested to improve the endothelial function. The usage of vitamins in patients with coronary artery disease remains controversial. **Objective:** To evaluate the response of the endothelial function by using brachial artery reactivity test, 21 patients with coronary artery disease documented on the coronary arteriograms were included. They were submitted to brachial artery reactivity test before and after the use of vitamin C (ascorbic acid) and vitamin E (alpha-tocopherol), administered apart or together. The percentual of the diameter of the artery in the brachial artery reactivity test before and after the use of vitamins was compared. **Results:** after the use of vitamin E, the percentual of dilation of the brachial artery increased from 8,24% to 9,48% (variation of 1,23%); after the use of vitamin C from 8,24% to 10,29% (variation of 2,05%); and after their combined usage it increased from 8,24 % to 10,81 % (variation of 2,57%).

Conclusion: Vitamin C, isolated or combined with vitamin E, improved the endothelial function as evaluated by the brachial artery reactivity with ultrasound.

Descriptors: Vascular Endothelium; Brachial Artery; Ultrasound.

Instituição:

Clínica São Vicente - Rio de Janeiro.

Correspondência:

Cláudio Domenico Sahione Schettino
Gáveacor – Cardiologia – Clínica São Vicente.
Rua João Borges, 204 – Gávea - RJ - CEP: 22051- 040
Fone: (021) 2529-4440 / 2529-4423 / (21) 9982-2962
e-mail: cdomenico@gaveacor.com.br

Recebido em: 20/12/2005 - Aceito em: 04/04/2006

1 - Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro; Fellow of the American College of Cardiology; responsável pelo Serviço de Métodos Gráficos da Clínica São Vicente e do Gáveacor - Rio de Janeiro - RJ

2 - Doutor em Estatística; Coordenador do NESC - Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

3 - Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia; médica cardiologista do Gáveacor; médica cardiologista da Unidade Cardiointensiva da Clínica São Vicente - Rio de Janeiro - RJ

4 - Ecocardiografista da Clínica São Vicente e do Hospital Prócardíaco – Rio de Janeiro - RJ

5 - Fellow of the American College of Cardiology; Professor Adjunto de Cardiologia – UFRJ; Coordenador do Programa de Pós-graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Introdução

O Endotélio Vascular foi descrito por Malpighi em 1700, como uma barreira física que separa o sangue dos tecidos¹. Posteriormente, na década de 80, Furchgott e Zawadzki² descobriram uma substância com capacidade de vasodilatação, chamada na época fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). Em 1986, Moncada e cols demonstraram que essa substância era a molécula de óxido nítrico³, o mais conhecido e potente vasodilatador do organismo, gerado nas células endoteliais.

Simón et al. descreveram o endotélio vascular como a maior glândula endócrina e parácrina do organismo⁴, capaz de liberar substâncias vasoconstrictoras e vasodilatadoras, substâncias com atividade pró e anti-inflamatórias, e de manter desta forma a homeostase vascular. A disfunção endotelial pode ser melhor compreendida como a conversão de uma superfície vasorelaxante, antiaderente e antitrombótica, numa superfície vasoconstrictora, pró-aderente e pró-trombótica⁴. Sabe-se hoje que a disfunção endotelial pode preceder a formação da placa de ateromal.

Em 1992, Celemajer et al.⁵ publicaram a técnica da avaliação da reatividade braquial através do ultra-som, motivando mais pesquisas envolvendo a função endotelial, pois passou-se a dispor de um método não-invasivo, não-radioativo, reprodutível e de custo relativamente baixo. A técnica da reatividade braquial baseia-se na capacidade que os vasos têm de responder a um estímulo mecânico, regular o seu tônus e redistribuir o seu fluxo após cessação do estímulo.

A técnica necessita de um aparelho de ultra-som ou de ecocardiograma que disponha de sondas lineares para realização de exames vasculares, manguitos para fazer a compressão da artéria, eletrodos e gel condutor de ultra-som⁶.

Algumas intervenções, como o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina⁷ e das estatinas⁸, podem melhorar a função endotelial. Comenta-se sobre os efeitos nocivos dos radicais livres sobre o endotélio vascular, e que a utilização de vitaminas evitaria ou até mesmo melhoraria a função endotelial, ao diminuir o estresse oxidativo vascular⁹⁻¹¹. Entretanto, os estudos para análise da

função endotelial após o emprego de vitaminas são controversos^{12, 13}.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a resposta da função endotelial pela técnica da reatividade braquial em pacientes com doença cardiovascular manifesta, ao uso das vitaminas C (ácido ascórbico) e E (alfa-tocoferol), administradas de forma isolada e em conjunto.

Pacientes e métodos

O presente estudo foi realizado no Setor de Métodos Gráficos da Clínica São Vicente, Rio de Janeiro. Foram avaliados 21 indivíduos do sexo masculino, com idades entre 32 a 70 anos, com média de 52,3 anos, peso médio de 81 Kg e índice de massa corporal (IMC) médio de 26,1 Kg/m². Os voluntários foram selecionados em consultórios privados e de salas de hemodinâmica no estado do Rio de Janeiro, foram informados da pesquisa e todos assinaram termo de consentimento. O protocolo de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Clínica São Vicente.

Todos os indivíduos selecionados eram portadores de doença aterosclerótica coronária comprovada por angiografia (presença de lesão obstrutiva > 50%), e já haviam sido submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio ou a procedimento de angioplastia coronariana percutânea, ou ainda apresentavam história prévia de infarto agudo do miocárdio.

Os exames foram realizados em sala refrigerada (22-24 graus Celsius), estando os indivíduos em jejum de pelo menos oito horas, deitados na posição supina de forma relaxada, e com descanso de 10 minutos antes de se iniciar o exame. Os indivíduos foram monitorados com três eletrodos cutâneos de eletrocardiograma e a pressão arterial foi mensurada no braço esquerdo e a imagem da artéria braquial esquerda foi obtida de três a cinco centímetros acima da prega cubital, utilizando-se transdutor linear multifrequencial. Todos os exames foram realizados com o aparelho HDI-5000 (Philips – Andover, Ma, Estados Unidos) e pelo mesmo observador. A visualização da artéria e posterior marcação do local do transdutor com caneta

dermográfica foi realizada, para evitar que houvesse mudança no local da insonação da artéria.

Sempre se procurou a parte mais horizontal da artéria braquial, e acidentes anatômicos eram também utilizados para orientar o exame, servindo como referências. Após a escolha do local da artéria a ser examinada, foram realizadas medidas da mesma coincidindo com o início da onda R, ou seja, o fim da diástole. Feita a medida inicial, era realizado o clampeamento da artéria braquial com manguito aneróide de pressão por um período de cinco minutos com pressões de 250 mmHg; após o desclampeamento da artéria foram realizadas duas medidas do diâmetro da artéria braquial com 45 e 60 segundos. Foi observado o aumento no diâmetro da artéria braquial após o período de isquemia. Esta fase é denominada endotélio dependente ou fase da vasodilatação fluxo-mediada (V.F.M.). Após descanso de 10 minutos com o braço em repouso, era realizada a administração de nitroglicerina sublingual (Nitronal®) na dose de 0,8 mg, que atua como fonte exógena de óxido nítrico. Entre dois e quatro minutos eram feitas novas medições da artéria braquial, e após a administração do Nitronal® era observada a fase chamada de endotélio independente (Tabela 1).

As medidas da artéria braquial foram feitas no estado basal, posteriormente foi administrada vitamina E na dose de 400 UI/dia por um período de 30 dias e realizada nova avaliação da função en-

dotelial, ainda em uso do suplemento vitamínico. Após um período de sete a dez dias sem vitamina E, era administrada vitamina C na dose de 500 mg/dia por um período de 30 dias e realizada nova avaliação da função endotelial. Por último foram administradas vitamina C 500 mg/dia e vitamina E 400 UI/dia, por um período de 30 dias, e realizada a última avaliação da função endotelial. Importante ressaltar que o examinador não sabia qual o tipo de suplemento vitamínico que o indivíduo estava em uso durante o estudo.

Análise Estatística

Foram comparadas a variação dos diâmetros da artéria braquial nas fases endotélio dependente e independente, antes e após a utilização da vitamina E, vitamina C e vitamina E associada a vitamina C. Os dados foram expressos em média, desvio padrão e erro padrão. Foi utilizado o teste t pareado, com nível de significância de 5 % (p<0,05).

Resultados

Foi constatada uma variação em pontos percentuais do exame basal para após a utilização de vitamina E, de 1,24 % (de 8,24% para 9,48%), após vitamina C de 2,05% (de 8,24% para 10,29%), e após vitaminas E e C a variação foi de 2,57% (de 8,24% para 10,81%). Todos estes valores referem-se a variações envolvendo a fase endotélio dependente (Tabela 2).

Início do exame	Fase de isquemia	Fase endotélio dependente	Fase endotélio independente
Medida em repouso do diâmetro da artéria braquial	Clampeamento da artéria por 5 minutos, com pressão >250 mmHg	Desclampeamento da artéria e medidas dos diâmetros com 45 e 60 segundos	Nitrato sublingual na dose de 0,8 mg e medidas dos diâmetros entre 2 e 4 minutos

TABELA 1 Metodologia da análise da reatividade braquial

PERCENTUAL DE VARIAÇÃO DO DIÂMETRO DA ARTÉRIA BRAQUIAL APÓS O USO DE VITAMINAS E, C e E+C, NA FASE ENDOTÉLIO DEPENDENTE (APÓS DESCLAMPEAMENTO)			
Sem vitaminas 8,24%	Após vitamina E 9,48%	Após vitamina C 10,29%	Após vitamina E + C 10,81%
	Variação percentual de 1,23%	Variação percentual de 2,05%	Variação percentual de 2,57%

TABELA 2 Percentual de variação do diâmetro da artéria braquial na fase endotélio dependente.

Na fase endotélio independente, após a administração de vitamina E houve uma variação de 0,66 mm na média do diâmetro da artéria braquial; após a vitamina C a variação média foi de 0,76 mm (p=0,033) e após o uso simultâneo das vitaminas E e C houve uma variação média de 0,74 mm (p=0,028) (Tabelas 3 a 6).

Discussão

Os resultados observados neste estudo devem levar em conta algumas limitações, como o número de indivíduos estudados, a amostra exclusiva de indivíduos do sexo masculino, a falta de um grupo controle, e o tempo de utilização dos suplementos vitamínicos.

Os indivíduos do sexo feminino foram excluídos do presente estudo principalmente devido à influência do hormônio estrogênio na função endotelial, visto que as mulheres pré ou pós-menopausa podem ter sua função endotelial modificada pelo nível de estrogênio circulante ou por uso de reposição hormonal. Além disso, as mulheres mais jovens parecem estar menos propensas a doença coronariana talvez por influência hormonal, de modo que a doença coronária geralmente é mais precoce no sexo masculino.

A dificuldade em encontrar grupo controle com características clínicas semelhantes ao grupo de

doentes estudados decorre de alguns fatores, como faixa etária mais elevada do grupo de doentes, e um grupo de indivíduos saudáveis que não provocasse vieses, por exemplo, indivíduos saudáveis sedentários e ativos, saudáveis com ou sem história familiar de doença cardiovascular, etc. Assim, decidiu-se utilizar o paciente em diversas fases do estudo como o seu próprio controle.

Em nosso estudo observamos que o emprego da vitamina E no tempo e na dose utilizada não trouxe benefício, ao passo que a vitamina C isolada ou em associação com a vitamina E apresentou resultados satisfatórios na vasodilatação na fase endotélio dependente e independente. Considera-se que determinada intervenção trouxe benefício quando o percentual de dilatação da artéria braquial na fase endotélio dependente sofre um acréscimo superior a 2,0%¹⁴. Em termos absolutos considera-se o endotélio vascular preservado quando o percentual de dilatação da fase endotélio dependente (pós desclameamento) é superior a 10%⁵.

O tempo de utilização dos suplementos vitamínicos vem sendo questionado nos trabalhos e existem trabalhos que demonstram benefícios a partir de semanas¹⁵⁻¹⁷, e outros cujos resultados são

Estatísticas descritivas	Momentos do exame			Diferenças do inicial	
	Inicial	Pós Isquemia	Pós Nitronal	Pós Isquemia	Pós Nitronal
Média	4,49	4,90	5,15	0,41	0,66
Desvio padrão	0,54	0,55	0,60	0,26	0,25
Erro padrão	0,12	0,12	0,13	0,06	0,05
P valor				< 0,001	< 0,001

TABELA 3 Estatísticas descritivas do diâmetro da artéria braquial após o uso de vitamina E

Estatísticas descritivas	Momentos do exame			Diferenças do inicial	
	Inicial	Pós Isquemia	Pós Nitronal	Pós Isquemia	Pós Nitronal
Média	4,54	5,00	5,30	0,46	0,76
Desvio padrão	0,54	0,58	0,53	0,19	0,27
Erro padrão	0,12	0,13	0,12	0,04	0,06
P valor				< 0,001	< 0,001

TABELA 4 Estatísticas descritivas do diâmetro da artéria braquial após o uso de vitamina C

Estatísticas descritivas	Momentos do exame			Diferenças do inicial	
	Inicial	Pós Isquemia	Pós Nitronal	Pós Isquemia	Pós Nitronal
Média	4,52	5,00	5,26	0,48	0,74
Desvio padrão	0,56	0,62	0,53	0,25	0,25
Erro padrão	0,12	0,13	0,15	0,05	0,06
P valor				< 0,001	< 0,001

TABELA 5 Estatísticas descritivas do diâmetro da artéria braquial após o uso de vitamina E associada a vitamina C

Estatísticas Descritivas	Estadísticas descritivas do efeito percentual da isquemia sobre o diâmetro da artéria braquial medida pelo método BIDIMENSIONAL (n=21)						
	Época do Estudo			Diferenças do Basal			
	Basal	Vitamina		Vitamina			
		E	C	E+C	E	C	E+C
Média	8,24	9,48	10,29	10,81	1,23	2,05	2,57
Desvio padrão	5,29	6,21	4,37	5,98	4,27	4,09	4,97
Erro padrão	1,15	1,36	0,95	1,31	0,93	0,89	1,09
	P - valor do teste t pareado				0,201	0,033	0,028

TABELA 6 Estatísticas descritivas do efeito percentual da isquemia sobre o diâmetro da artéria braquial.

observados após anos de uso. Os estudos são controversos e ainda não existe uma diretriz baseada em evidência, apoiada em estudos randomizados com resultados que nos permitam responder, com certeza, se os suplementos vitamínicos estão indicados para os doentes portadores de doença aterosclerótica coronária e em que doses devem ser administradas.

Em relação à experiência do examinador, podemos dizer que esta é incipiente, porém foi cumprida a quota de exames sugerida em diretriz publicada recentemente⁶. A função endotelial sofre variações relacionadas a inúmeros fatores¹⁸, tais como atividade física, estresse mental, raça, obesidade, sexo, hormônios, diabetes, dislipidemias, faixa etária, entre outros. Ou seja, o número de variáveis que podem interferir com a função endotelial é muito grande¹⁹.

Não se sabe ainda se determinadas populações, tais como idosos, tabagistas, desnutridos, portadores de neoplasia, diabéticos, possam se beneficiar mais da utilização dos suplementos vitamínicos, e talvez este seja um dos motivos porque alguns estudos clínicos realizados com populações específicas tenham obtido resultados favoráveis e outros não¹⁰⁻¹².

Outro dado observado no estudo, é que houve melhora da função endotelial quando da utilização da vitamina C isolada ou em associação com a vitamina E. Será realmente a vitamina C mais eficaz, ou será que a vitamina E funciona melhor quando associada a outra vitamina ou droga? Ou ainda que em determinada situação o uso combinado de uma outra substância venha a potencializar o efeito benéfico destes suplementos vitamínicos.

Cabe ressaltar que esta técnica da reatividade braquial por ultra-som por ser não invasiva, de custo relativamente baixo e com boa acurácia, está permitindo que muitos trabalhos sejam desenvolvidos nesta área tão importante²⁰, que é a função endotelial. Talvez o maior mérito deste estudo, seja o de ajudar a divulgar uma técnica não invasiva de avaliação da função endotelial em nosso meio, visto que as demais técnicas disponíveis, são dispendiosas (laboratório), ou invasivas (cateterismo), ou apresentam grande variabilidade inter e intraob-

servador, como a pletismografia.

Apesar das limitações, os resultados do presente estudo indicam que houve melhora estatisticamente significativa da reatividade vascular nos pacientes que receberam vitamina C apenas ou associada à vitamina E, mas o uso da vitamina E isoladamente, não modificou de forma significativa a reatividade vascular.

Referências

- Hermann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol.* 2001; **8**: 197 – 206.
- Furchgott RF, Zawadzski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation on arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; **288**: 373-6.
- Moncada S, Palmer RM, Gryglewski RJ. Mechanisms of action of some inhibitors endothelium - derived relaxation factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; **83**: 9164-8.
- Simón A, Castro A, Kaski JC. Progress in the knowledge on endothelial dysfunction and its application in clinical practice. *Rev Esp Cardiol.* 2001; **54**: 211-7.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non invasive detection of endothelial function in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; **340**: 1111-5.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermayer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of the endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; **39**: 257-65.
- Esper RJ, Machado R, Vilarino J, Cacharron JL, Ingino CA, Garcia Guinazu CA, et al. Endothelium dependent responses in patients with hypercholesterolemic coronary artery disease under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combined. *Am Heart J.* 2000; **140**: 684-9.
- Cohen JD, Drury JH, Ostdiek J, Finn J, Babu BR, Flaker G, Belew K, et al. Benefits of lipid lowering on vascular reactivity in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels: a mechanism for reducing clinical events? *Am Heart J.* 2000; **139**: 734-8.
- Hornig B; Drexler H. Reversal of endothelial dysfunction in humans. *Coron Artery Dis* 2001; **12**: 463-73.
- Willet WC, Stampfer MJ. Clinical practice: what vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med.* 2001; **345**: 1819-24
- Paolisso G, Tagliamonte MR, Barbieri M, Zito GA,

- Gambardella A, Varrichio G, et al. Chronic vitamin E administration improves brachial artery reactivity and increases intracellular magnesium concentration in type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; **85**: 109-15.
12. Osganiam SK, Stampfer MJ, Rímm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JAE, et al. Vitamin C and the risk of coronary artery disease in woman. *J Am Coll Cardiol.* 2003; **42**: 240-52
 13. MRC / BHF Heart Protection Study (HPS) of cholesterol lowering with simvastatin in 20,526 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2002; **360**: 7-22.
 14. Sorensen KE, Celemarjer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.* 1995; **74**: 247-53.
 15. Salonen JT, Nyyssonen K, Kaikkonen J, Porkkala - Sarabato E, Voutilainem S, Rissanem TH et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression the prevention. *Antioxidant Supplementation in Atheros Clerosis Prevention (ASAP) Study.* *Circulation.* 2003; **107**: 947-53.
 16. Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, Hikiti H, Wainstein M, Behrendt D, et al. Effect of vitamin C and E on progression of transplant associated arteriosclerosis: a randomized trial. *Lancet.* 2002; **359**: 1108-13
 17. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Mahrer PR, Sevanian A, Liu CR, et al. Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis (VEAPS) The Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study. *Circulation.* 2002; **106**: 1453-9
 18. Verma S, Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; **105**: 546-9.
 19. Mietus-Snyder M, Malloy MJ. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediat.* 1998; **133**: 35-40.
 20. Coretti M. Brachial artery reactivity: clinical tool or research toy? *J Am Echocardiogr.* 2004; **17**: 693-6.